Beiträge zur Kenntnis der lymphatischen Leukämie

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der hohen medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

Krsta Grabovački

aus Nisch (Serbien)

Basel
Buchdruckerei R. G. Zbinden
1916

Beiträge zur Kenntnis der lymphatischen Leukämie

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der hohen medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

Krsta Grabovački

aus Nisch (Serbien)

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Basel

Buchdruckerei R. G. Zbinden

1916

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von Herrn Prof. Dr. Staehelin.

Herrn Prof. Dr. Staehelin sei für die treffliche Hilfe und Ratschläge der herzlichste Dank ausgesprochen.

Dem Andenken meines seligen Vaters

Meiner lieben Mutter

in Dankbarkeit gewidmet.

Seitdem Virchow im Jahre 1845 die Leukämie als besondere Krankheit der blutbildenden Organe erklärt und von anderen Krankheiten abgegrenzt, und seit er im Jahre 1853 die lienale und die lymphatische Form voneinander getrennt hat, haben unsere Kenntnisse von dieser Krankheit bedeutende Fortschritte gemacht. Das Krankheitsbild ist heute allgemein bekannt. Trotzdem ist es gerechtfertigt, die Fälle von lymphatischer Leukämie, die in den Jahren 1909 bis 1915 an der Basler medizinischen Klinik beobachtet worden sind, zu veröffentlichen, da sich darunter einige recht interessante Beobachtungen finden.

In den Jahren 1909 bis 1915 kamen auf der Klinik 7 Fälle zur Beobachtung, worunter 4 Patienten mit chronischer und 3 Patienten mit akuter Leukämie. Nur ein Fall (akute Leukämie) betraf eine Frau, die 6 anderen Männer. Da in diesem Zeitraum 6512 Männer und 5911 Frauen behandelt wurden, so beträgt die Häufigkeit der lymphatischen Leukämie 0,6 pro Mille unseres gesamten Krankenmaterials, die Häufigkeit der chronischen lymphatischen Leukämie 0,3 pro Mille, die der akuten 0,2 pro Mille. Für die Männer beträgt die Häufigkeit etwa ein pro Mille, die der chronischen 0,5 pro Mille und die der akuten 0,5 pro Mille. Dass die Männer häufiger befallen werden als die Frauen, ist eine bekannte Tatsache, doch werden nach den Angaben der meisten Autoren immerhin halbsoviel Frauen als Männer von der Krankheit befallen.

Das Alter unserer Patienten betrug 73, 67, 65, 64, 48, 38, 14 Jahre. Nach den meisten Autoren (Grawitz, Naegeli) sind besonders das 25. bis 45. Jahr disponiert, doch ist bekannt, dass kein Alter verschont wird, nur ist nach Nägeli

von der chronischen Form im frühen Kindesalter noch kein sicherer Fall bekannt, während die akute Form sogar bei Neugeborenen vorkommen kann.

Auffallend ist, dass unter unsern Fällen die chronischen vorwiegen, während nach Nägeli die akute lymphatische Leukämie die häufigste aller Leukämien darstellt. Nägeli betont, dass die akute lymphatische Leukämie häufig nicht erkannt wird, aber bei unserm Material erscheint es ausgeschlossen, dass eine lymphatische Leukämie sowohl intra vitam als auch post mortem unerkannt bleiben sollte. Dagegen ist es möglich, dass die chronischen Fälle das Krankenhaus häufiger aufsuchen, als die akuten.

Wir lassen nun die Krankengeschichten der chronischen Fälle folgen.

Fall 1.

Sch. P., 73jähriger Uhrenmacher. Eintritt: 3. Dezember 1909. Exitus: 11. Dezember 1909.

Anamnese: Die Eltern und 5 Geschwister an Phthisis gestorben. Patient hat als Kind Pocken durchgemacht, seit dieser Zeit soll er immer gesund gewesen sein. Vor 3 Jahren begann Patient stark zu husten mit viel Auswurf. Dazu gesellen sich Verdauungsstörungen und der Patient verliert in dieser Zeit viele Zähne. Seit dem letzten Sommer traten rheumatische Schmerzen zuerst in den Füssen und Beinen, später in den Armen auf. Patient klagt über Rachenkatarrh, der schon vor zwei Jahren aufgetreten ist; in derselben Zeit traten Schmerzen von Seiten des Urogenitalapparates auf, Brennen beim Wasserlösen.

Status praesens: Starke Abmagerung. Haut und Schleimhäute blass. Zunge mit dickem, weissen Belag bedeckt. An der Uvula und den hintern Gaumenbögen sieht man kleine glänzende, weisse Flecken. Milz und Leber sind vergrössert. Am rechten Oberschenkel im Verlauf der Vene Druckempfindlichkeit (Thrombophlebitis). Beide Füsse geschwollen. Urin: Urobilin + Sediment viele Leukocyten, Eiweiss +.

7. Dezember:

Blutbefund:		Blutbild:	
Erythrocyten	2,8 Mill.	Polynucleäre	15 %
Hämoglobin	47,2 %	Kleine Lymphocyten .	81 %
Leukocyten	23,400	Grosse Lymphocyten .	2 %
		Gr. Mononucl.	0,6 %
		Uebergangsform . . .	0,4 %

Im Blutbilde vorwiegend kleine Lymphocyten, mässige Poikilocytose, keine Normoblasten, Myeloblasten oder Megalocyten.

An beiden Vorderarmen erysipelähnliche Rötung.

11. Dezember, zwei Stunden ante mortem 400,000 Leukocyten.

Temperatur schwankt zwischen 38—39°. Puls 100—120. Respiration 20—30.

Sektionsbefund: Lymphatische Leukämie. Chronische Entzündung der linken Samenblase, Arthritis purulenta im rechten Knie, im linken Fussgelenk und im rechten Handgelenk. Intermusculäre Abscesse. Hypostatische Pneumonie. Pleuritis serofibrinosa duplex. Colonpolyp. Leukämische Vergrösserung der Leber, Milz und Lymphdrüsen.

Mikroskopischer Befund: Die mikroskopische Untersuchung der verschiedenen Organe ergibt überall eine meist ziemlich pralle Füllung der Blutgefässe mit Lymphocyten und in manchen Organen kleine Lymphocytome. Die Gefrierschnitte aus Leber, Milz und Nieren zeigen keine Zellen, welche Oxydasereaktion geben; im Knochenmark sind die Zellen mit Oxydasereaktion sehr spärlich. Knochenmark mit viel Lymphocyten, wenig Normoblasten, vereinzelte Zellen mit grossem hellem Kern und grossem Protoplasmaleib, zum Teil mit Granulationen.

Fall 2.

B. F., 64jähriger Bäcker. Eintritt: 26. April. Austritt: 3. Mai 1911.

Anamnese: Familienanamnese belanglos. Patient hat als Kind Erysipel im 15. Jahre Lungenentzündung, vor 30 Jahren Variola durchgemacht. Die jetzige Erkrankung datiert seit September des letzten Jahres, damals bekam der Patient sehr starke Diarrhoe, die nur durch Einnahme eines Pulvers sistiert wurde. Einige Zeit nachher wurde bei dem Patienten eine Milzvergrösserung konstatiert, die keine subjektiven Beschwerden verursachte; nur hie und da bekam Patient Zwicken in der Milzgegend.

Status praesens: Kräftig gebauter Mann, Zunge feucht, Zungenfollikel deutlich vergrössert. Am Hals beidseits zahlreiche erbsen- bis kirschengrosse Drüsen. Abdomen in der seitlichen Partie vorgetrieben. Milz überragt den Rippenrand um 8 cm., die Leber 2 Finger breit tastbar. Axillar- und Inguinaldrüsen beidseits vergrössert. Wassermann negativ.

Taktile Hypaesthaesie im Gebiet des 1. Trigeminusastes rechts, der 6. und 7. Dorsalzone rechts, an der rechten Kniekehle und an beiden Fussohlen, Kältehypaesthesie an beiden Waden und an der Aussenseite des rechten Unterschenkels. Hypalgesie im Gebiet des 1. und 2. Trigeminusastes rechts und an beiden Beinen. Das Röntgenbild zeigt sehr breiten Mediastinalschatten. Urin: Urobilin spurweise, Indican. —.

26. April: Blutbefund:

Hämoglobin nach Sahli	70 %
Erythrocyten	4,8 Mill.
Leukocyten	160,000

vorwiegend Lymphocyten.

28. April. Salvarsan 0,4 intravenös.

1. Mai. Blut: 128,000 Leukocyten. 3. Mai. Blut: 128,000 Leukocyten. Temperatur 37°.

3. Mai. Austritt: Patient ist am 17. Juni zu Hause gestorben.

Fall 3.

Sch. A., 38jähriger Reisender. Eintritt: 11. April. Austritt 4. Mai 1912.

Anamnese: Der Vater ist an Apoplexie, die Mutter an Vitium gestorben. Frau und Kinder gesund. Patient hatte im 10. Jahre Typhus, mit 22 Jahren Ulcus molle, mit 30 Jahren Gonorrhoe durchgemacht. Im November 1911 bemerkte er eine Anschwellung in der linken Fossa supraclavicularis und einen Monat später auf der rechten Seite, ohne Beschwerden.

Status praesens. Hals sehr stark verdickt, beiderseits grosse Drüsenpakete. Die Axillar- und Inguinaldrüsen stark vergrössert. Leber stark vergrössert, Milz nur wenig.

Blutbefund: 11. April. 120,000 Leukocyten, ausschliesslich kleine Lymphocyten, vereinzelte grössere und einzelne sehr spärliche Riederformen, viel Leukocyten.

Blutbefund:

20. April	115,000 Leukocyten
2. Mai	181,000 Leukocyten
	72 % Haemoglobin
	4,400,000 Erythrocyten.

4. Mai. Austritt unverändert.

Die Nachuntersuchung des Blutes ergibt:

11. Mai	120,000 Leukocyten.
18. Mai	160,000 „
25. Mai	212,000 „

Was das Körpergewicht anbelangt, so hat der Patient im Laufe des Aufenthaltes etwas zugenommen. **72,5.** 73,3. 72,8. **72,6.**

Temperatur 37°.

Patient ist am 13. Januar 1913 zu Hause gestorben.

Fall 4.

T. D., 65jähriger Fuhrmann. Spitaleintritt: 3. Juni 1915. Gestorben: 27. Dezember 1915,

Anamnese: Als Kind hatte der Patient Scharlach und Keuchhusten, sonst war er gesund bis 1909. In diesem Jahre hatte Patient Gelenkrheumatismus. Derselbe trat namentlich nach Alkoholgenuss auf, dauerte ungefähr ein Jahr, heilte aber vollständig. Am Ende des Jahres 1914 bemerkte der Patient, dass die linke Leistendrüse vergrössert wurde, sie erreichte bis Nussgrösse und machte dem Patienten ziemlich Schmerzen. Die Drüsen bildeten sich wieder zurück und schwellten nach einiger Zeit wieder an. Dieses An- und Abschwellen wiederholte sich einige Male. Wenn die Drüsen sich zurückgebildet hatten, war der Patient beschwerdefrei. Am Neujahr 1915 hatte

Patient ein paar Tage Schluckbeschwerden mit Schwellung hinter dem linken Kieferwinkel. Nach einigen Tagen war diese Affektion wieder verschwunden. Seit Neujahr 1915 bemerkte der Patient eine Umfangzunahme des Abdomens ohne besondere Beschwerden. Im März spürte der Patient links in der Unterbauchgegend einen druckempfindlichen Knoten. Seit 14 Tagen besteht etwas Atemnot, besonders nach kleinen Anstrengungen. Patient schwitzt häufig sehr stark. Die übrigen Funktionen des Körpers sind in Ordnung.

Status praesens: Eher gracil gebauter Patient. Mässiger Ernährungszustand. Haut weiss, nur im Gesicht stark braun. Ueber der rechten Schulter und dem Abdomen ein blassrotes, feinfleckiges, unregelmässig umrandetes, auf Druck verschwindendes Erythem. Auf der Brust mehrere stecknadelknopf- bis erbsengrosse, weiche, warzenförmige Prominenzen von der Farbe des arteriellen Blutes.

An beiden Händen arthritische Veränderungen der Gelenke. Tonsillen stark gerötet, geschwollen, zerklüftet, die rechte Tonsille grösser als die linke, Bei der Palpation fühlen sich die Tonsillen hart an, auf der rechten Seite zeigt auch die gerötete Umgebung stark vermehrte Konsistenz.

Herz: Dämpfung ein Finger nach links verbreitert, über der Mitralis leises hauchendes, systolisches Geräusch und unsicheres praesystolisches Geräusch. 2. Pulmonalton = 2. Aortenton.

Lungen: zeigen leichtes Emphysem.

Abdomen: stark vorgewölbt. Bauchdecken gespannt, nirgends druckempfindlich. Man fühlt bei der Palpation zahlreiche harte, nicht empfindliche, unter den Bauchdecken liegende Tumoren, hauptsächlich beiderseits oberhalb der Inguinaldrüsen. Milz nicht palpabel. Leber überragt den Rippenbogen um zwei Finger. Der Leberrand ist hart, Patellarreflexe positiv. Sensibilität und Motilität ohne Besonderheit.

Augenhintergrund: Fundus tabulatus ohne Besonderheit.

Urin: Spur Eiweiss, ohne Zucker, ohne Diazo.

Mikroskopisch: rote Blutkörperchen, spärlich Leukocyten.

Wassermannreaktien negativ.

17. Juni. Nach Röntgenbestrahlung sind die Tumoren etwas diffuser zu palpieren, weniger scharf abgegrenzt. Der Patient fühlt sich etwas wohler.

25. Juli. Die Tumoren zeigen keine weitere Veränderung trotz Röntgenbestrahlung.

2. November. Allgemeinbefinden unverändert.

20. Dezember. Patient hat etwas Atemnot. Auftreten eines Pleuraexudates rechts. Punktion. Haemorrhagisches Exudat. Eiweiss 30 %, spezifisches Gewicht 1017. Mikroskopisch: rote Blutkörperchen und kleine Lymphocyten. Nach der Punktion fühlt sich Patient etwas erleichtert.

25. Dezember. Patient erhält vier Mal täglich 0,5 Benzol und Oleum olivarum aa 0,5.

26. Dezember. Starke Abnahme der Kräfte.

27. Dezember. Zunehmende Atemnot. Pleurapunktion. Exitus.

Ueber die Blutbefunde gibt folgende Tabelle Aufschluss:

Datum	Röntgenbestrahlung Sabouraud-dosen in die Milzgegend	Rote Blutkörperchen	Hämoglobin	Weisse Blutkörperchen	Polynukleäre Leukocyten	Grosse Lymphocyten	Kleine Lymphocyten	Mononukleäre Zellen	Uebergangsformen	Eosinophile Zellen	Mastzellen
4. 6	—	4,610,000	86/90	168,000	7,5 %	12,5 %	77,5 %	2,5 %	0	0	0
10. 6	2			—							
15. 6	2			—							
17. 6	—			160,000							
29. 6	—			164,000							
1. 7	1½			—							
7. 7	—			136,000							
14. 7	2			—							
16. 7	—			171,000							
20. 7	1½			—							
5. 8	2			—							
9. 8	—			134,000							
13. 8	2			—							
19. 8	2			—							
20. 9	—			120,000							
25. 9	1½			—							
18. 10	2			—							
28. 10	2			—							
2. 11	—			122,000							
24. 11	2			—							
11. 12	—			132,000							
18. 12	2			—							
24. 12	—			78,000							
27. 12	—			212,000							

Temperatur zwischen 35,8 bis 37°, selten an einzelnen Tagen bis 37,3°. Puls zwischen 60 und 85, in den letzten zwei Wochen 80 und 110.

Pathologisch-anatomische Diagnose (S. No. 647): Lymphatische Leukämie. Schwellung der cervicalen, bronchialen, mediastinalen, mesenterialen, retroperitonealen und inguinalen Lymphdrüsen. Leukämische Infiltrate in der rechten Pleura (parietales und viscerales Blatt). Hydrothorax rechts. Compressionsatelektase der rechten Lunge.

Das Wirbelmark stark rot, das Femurmark in der untern Epiphysengegend weisslich, in der Diaphyse hellrötlich stark transparent, in der obern Epiphyse dunkelrot.

Mikroskopischer Befund: In allen Organen findet sich eine ausgedehnte teils intra- teils extravasculäre Ansammlung von kleinen Lymphocyten.

Wenn wir die Krankengeschichte dieser vier Fälle durchgehen, so sind einige Punkte bemerkenswert. Auffallend ist die kurze durchschnittliche Dauer der Erkrankung. Bei Fall 1 dauerte es vom Auftreten der ersten Symptome bis zum Tode drei Jahre, bei Fall 2 ¾ Jahre, bei Fall 3 1½ Jahre, bei Fall 4 1 Jahr; der Durchschnitt beträgt also 1½ Jahre, und doch handelt es sich immer um typische chronische lymphatische Leukämie, wie aus dem ganzen Verlauf der normalen oder wenig erhöhten Temperatur und den übrigen Symptomen hervorgeht.

Die ersten Symptome, die den Patienten auffielen, waren nur in zwei Fällen die Drüsenschwellungen. Im Fall 3 bemerkte der Patient zuerst eine Schwellung der Supraclaviculärdrüsen. In den beiden andern Fällen standen im Beginn Verdauungsbeschwerden im Vordergrund, im Fall drei war das Ausgehen der Zähne eines der ersten Symptome.

Von den im spätern Verlauf des Leidens auftretenden Symptomen sind zunächst die starken Sensibilitätsstörungen in Fall 2 bemerkenswert. Im ganzen sind nervöse Störungen bei der chronischen lymphatischen Leukämie nicht häufig. Gewöhnlich werden nur die Hirnnerven befallen, namentlich kommen Facialislähmung, Schlingbeschwerden, Störungen des Geschmacks, des Gehörs und des Gesichts und Anaesthesien im Trigeminusgebiet vor. In un-

serem Falle war eine Herabsetzung der Empfindung im Gebiet des rechten Trigeminus, aber auch im Gebiet verschiedener Rückenmarksnerven nachweisbar, doch waren an den meisten Stellen nur einzelne Empfindungsqualitäten gestört. Subjective Beschwerden wurden durch diese Störungen nicht hervorgerufen. Da der Patient zu Hause gestorben ist und eine Sektion nicht vorgenommen wurde, lässt sich die Ursache dieser Sensibilitätsstörungen nicht feststellen. Gewöhnlich handelt es sich um Degenerationen der Nervenfasern, bisweilen infolge von Blutungen in den Nerven, seltener um lymphatische Neubildungen in den peripheren Nerven oder in ihrer Umgebung.

Bemerkenswert ist auch die Lokalisation der Drüsenschwellungen in Fall 4. Die Schwellung der Mesenterialdrüsen stand so im Vordergrund, dass das stark aufgetriebene Abdomen den Eindruck einer Lebercirrhose oder einer grossen Bauchgeschwulst machte und grosse Knollen im Leibe fühlbar waren. Freilich musste hier die Vergrösserung von Lymphdrüsen anderer Körperregionen von vorneherein die Möglichkeit nahe legen, dass es sich um geschwollene Mesenterialdrüsen handelte.

In den andern Fällen boten die Drüsenschwellungen keine Besonderheiten. In Fall 2 und 3 waren hauptsächlich die Cervicaldrüsen stark geschwollen, in Fall 1 die Axillar-, Cubital und Inguinaldrüsen. In Fall 2 und 3 ergab das Röntgenbild sehr ausgesprochene Mediastinalschatten.

Von Komplikationen ist namentlich das Auftreten der eitrigen Arthritis in mehreren Gelenken bei Fall 1 zu erwähnen.

Die Untersuchung des Blutes ergab in allen Fällen eine Herabsetzung des Hämoglobingehaltes, doch war sie nur in Fall 1, in dem die Untersuchung kurz vor dem Tode vorgenommen wurde, hochgradig. In andern Fällen, in denen die Untersuchung nur in einem früheren Stadium, mehrere Monate vor dem Tode vorgenommen ist, war die Erniedrigung des Hämoglobingehaltes nur sehr gering und die Zahl der roten Blutkörperchen normal. In Fall 2 wurde

noch zwei Monate vor dem Tode ein Erythrocytenwert von 4,8 Mill. und ein Hämoglobingehalt von 80% festgestellt. Der Färbeindex ist in allen Fällen etwas erniedrigt, er schwankt zwischen 0,7 und 0,9. Die Zahl der Leukocyten schwankt meistens zwischen 150,000—200,000. In den beiden Fällen, die im Spital gestorben sind, konnte ein praemortaler Anstieg der Leukocytenwerte festgestellt werden. In Fall 1 stiegen die Leukocyten, die 8 Tage vor dem Tode 240,000 betragen hatten, auf 400,000 (zwei Stunden ante exitum); in Fall 4 stiegen sie, nachdem sie in den letzten Monaten nicht über 134,000 gestiegen waren, unmittelbar vor dem Tode auf 212,000. In diesem Falle wurden erhebliche Schwankungen der Leukocytenzahlen beobachtet, von denen nicht sicher ist, ob sie auf die Röntgenbestrahlung bezogen werden können. Die am 24. Dezember festgestellte Senkung der Leukocytenwerte auf 78,000 wurde als eine Besserung infolge der Bestrahlung am 18. Dezember aufgefasst, aber schon zwei Tage später wurde der Puls sehr schlecht. Patient klagte über heftige Atemnot, und trotz der Entfernung von 700 ccm. Pleuraflüssigkeit starb er am 27. Dezember. Die unmittelbar vor dem Tode vorgenommene Leukocytenzählung ergab 212,000.

Ob in diesem Falle die eingeleitete Benzoltherapie (vom 25. Dezember an viermal täglich 0,5) das Ende beschleunigt hat, lässt sich nicht sagen. Es ist deshalb nicht wahrscheinlich, weil schon Mitte Dezember eine erhebliche Gewichtsabnahme eingesetzt hatte. Das Körpergewicht hatte beim Eintritt Anfangs Juni etwa 71 Kg. betragen und war bis Ende Juni auf 77 gestiegen, hatte vom September an zwischen 77 und 78 geschwankt, fiel dann vom 13. bis zum 16. Dezember von 77,9 auf 76,1 bis zum 20. Dezember auf 75,1 und bis 23. Dezember auf 72 Kg. Daraus geht hervor, dass in dieser Zeit ein Fortschreiten des Leidens stattfand, und es liegt nahe, das Abnehmen der Leukocytenzahl als Teilerscheinung der Kachexie zu betrachten. Dabei ist freilich auffallend, dass die Leukocytenwerte trotzdem unmittelbar vor dem Tode angestiegen sind.

Ebenso erfolglos wie in diesem Falle erwies sich die

Röntgenbestrahlung in Fall 3, doch ist zu betonen, dass in keinem Fall sehr hohe Dosen appliciert wurden. Die übrige angewandte Therapie (namentlich auch Arsenpräparate) erwies sich ebenfalls als wirkungslos.

Interessanter als diese vier Fälle von chronischer lymphatischer Leukämie sind drei Fälle von acuter Erkrankung. Wir lassen zuerst die Krankengeschichten folgen.

Fall 5.

H. M., 14jähriger Realschüler. Spitaleintritt: 25. September 1914. Gestorben: 29. September 1914.

Anamnese: Familienanamnese ohne Besonderheit.

Mit ca. 3 Jahren Masern und Varicellen, mit 5 Jahren Lungenentzündung, bis zum 7. Jahre im Winter häufig Husten. Vor einem Jahre wurden Adenoide im Hals entfernt.

Jetzige Erkrankung: Bis vor ¼ Jahr vollständiges Wohlbefinden, von da an traten häufig Zahnschmerzen auf, diese dauerten 4 Wochen. Darauf 4 Wochen lang Druck und Schmerzen in der Magengegend. Nie Brechen, nie Aufstossen. In den letzten 8 Tagen wieder Magenbrennen. Vor 4½ Wochen bekam Patient nach einem 4 Stunden dauernden Sonnenbad Kopfschmerzen, Uebelkeit, Schwindelgefühl, zu Hause musste er sich hinlegen und liegt seither beständig zu Bett. Seit dieser Zeit bestehen reissende Schmerzen, die nacheinander zuerst am Fuss, nach 8 Tagen im rechten Knie, in beiden Ellenbogen besonders rechts, in beiden Händen sich lokalisierten. Die betreffende Stelle schwoll jeweilen stark an. Rötung wurde nicht bemerkt. Bei Einnahme von Salicyl Brechen. Seit der gleichen Zeit litt der Patient stark an Schlaflosigkeit, Juckreiz an der Haut, besonders am Kopf, Nacken und Knie und an Nachtschweissen. Seit 14 Tagen auch Abnahme des Appetits. Patient nährte sich seither fast nur von Milch. Seit etwa 10 Tagen traten Herzklopfen und Atemnot auf, zunehmende Blässe, Kopfschmerzen und Rückenschmerzen auch im Liegen. Am 14. September zum ersten Mal Nasenbluten, seither häufige Blutung stets auf der rechten Seite, am 29. auch Nasenbluten links. Ziemlich starke Abmagerung in den letzten 4 Wochen, gelegentlich Brechen von Schleim, kein Husten. In den letzten 4 Tagen zeitweise leichte Benommenheit.

Status praesens: Gracil gebauter Knabe in schlechtem Ernährungszustand. Gesichtsfarbe wechselnd, blass. Schleimhäute sehr blass, leichtes Oedem der Füsse. Auf dem Handrücken, Unterschenkel und Fussrücken zahlreiche 1—3 mm. grosse subcutane Haemorrhagien.

Tonsillen blass, ziemlich gross, zerklüftet. Lymphdrüsen am Kiefer pflaumengross, nicht empfindlich, weich. Am Hals beidseits eine Kette von erbsen- bis bohnengrossen Lymphdrüsen, ebenso in den Supraclaviculargruben. In der Axilla wallnussgrosse, weiche unregelmässige Drüsen. Cubitaldrüsen bohnengross, Inguinaldrüsen in grosser Zahl bohnengross.

Lungen ohne Besonderheit.

Herz: leichte Verbreiterung der Dämpfung nach links um einen Finger, systolisches Geräusch an der Spitze und Basis. 2. Pulmonalton nicht verstärkt. Puls regelmässig, klein, von niederer Spannung, 88.

Abdomen: Leber 3 Finger unterhalb dem Rippenbogen.

Milz: Dämpfung ca. 10 cm. breit, der untere Pol ist deutlich palpabel. Patellarreflex, Achilles-, Fussohlenreflex lebhaft. Temperatur 36—37,1°.

Blutbefund:

1,35 Mill. . . . . rote Blutkörperchen
15/85 . . . . . Hämaglobin nach Sahli
362,000 . . . . . weisse Blutkörperchen

Mikroskopisch: Kleine Lymphocyten in grosser Menge, nur wenige polynukleäre Leukocyten und grosse Lymphocyten.

Urin: Ohne Eiweiss, ohne Zucker, ohne Diazo.

Augenhintergrund: Rechts Fundus sehr blass. Papille nicht ganz scharf begrenzt, auffallend blass, links zahlreiche feine, die Gefässe begleitende Haemorrhagien, reichlich dunkelrote bis braune, scharf begrenzte Haemorrhagien von 1—3 Papillendurchmesser. Alle Retinalgefässe von rosaroter Farbe mit leicht violettem Stich.

In den nächsten Tagen häufig Nasenbluten und Erbrechen.

Puls klein, starke Dyspnoe.

Am 27. September stechende Schmerzen in der Milzgegend.

Am 28. September Somnolenz. Exitus.

Pathologisch-anatomische Diagnose (Section No. 504):

Lymphatische Leukämie.

Hochgradige Anämie in allen Organen.

Zahlreiche Hämorrhagien und Ecchymosen in sämtlichen serösen Häuten sowie im Endocard, in der Haut und in den Nieren.

Schwellung der Cervical-, Mediastinal-, Mesenterial-, Retroperitoneal- und Inguinaldrüsen. Verfettung des Myocards, der Leber und der Nieren.

Schwellung der Magen- und Darmfollikel sowie der Zungenbalgdrüsen und Tonsillen.

Mikroskopischer Befund: In allen Organen teils intra- teils extravasculär kleine bis mittelgrosse Lymphocyten.

Augenhintergrund: An beiden Augen zahlreiche 1—2 mm. grosse Blutungen. Femur und Wirbelmark im ganzen rot.

Fall 6.

G. P., 67jährige Hausfrau. Spitaleintritt 31. Dezember 1914. Gestorben 25. Mai 1915.

Anamnese: Familienanamnese ohne Besonderheit.

Die Patientin war nie krank bis 1911. Damals war sie im Spital vom 9. Dezember 1911 bis 9. März 1912. Vierzehn Tage vor dem Eintritt bekam sie Husten und etwas Auswurf von blutigem Sputum, acht Tage vor Eintritt ein Erythema multiforme. Beim Eintritt zeigten sich im Gesicht, am Hals, an

den Händen bis zum Handgelenk und in geringer Menge auf der behaarten Kopfhaut kleine Knoten. Dieselben sind flach erhaben, die Haut glänzend blaurot, etwas livide, in der Mitte zeigt sich oft eine hellere Stelle. Im Gesicht confluieren diese Knoten häufig. (Erythema exsudativum multiforme mit Uebergang in Erythema nodosum.) Beim Auftreten verursachen diese Knoten starkes Brennen, nach einigen Tagen lässt dasselbe etwas nach.

Augen: Episcleritis.

Gaumen, Rachen und Tonsillen ohne Besonderheiten.

Ueber den Lungen eine ziemlich ausgebreitete Bronchitis.

Herz ohne Besonderheiten.

Abdomen ohne Besonderheiten. Leberrand eben zu fühlen, in den Leisten keine Drüsen.

Urin: enthält Spuren Eiweiss; starkes Sediment mit hyalinen und granulierten Cylindern und roten Blutkörperchen.

Blutdruck: 230 cm. Wasser.

Am 11. Dezember entstehen noch einige neue Knoten. Vom 9. bis 11. Dezember bestand Fieber, dann Temperatur normal.

Ende Dezember und im Januar nur noch wenig neue Knoten, während die Temperatur gelegentlich über 38° stieg, sonst wenig über 37° betrug.

Vom 19. Januar an Temperatur normal.

8. Februar. Temperaturanstieg auf 38,2°, Schmerzen und Druckempfindlichkeit in der Ileocoecalgegend, am folgenden Tag alles wieder normal.

311,000 Leukocyten.

Im Februar bessert sich auch die Bronchitis.

Im März wurde sie entlassen und fühlte sich wohl bis zu Weinachten 1912. Zu dieser Zeit trat Husten und Kopfweh auf. Beides liess wieder nach. Nach ungefähr einem Monat, anfangs April 1913, trat aber wieder stärkerer Husten auf und Schmerzen in der rechten Thoraxhälfte.

Die Untersuchung beim zweiten Spitaleintritt am 8. April 1913 ergab:

Haut: Am Rücken in der Höhe des 12. Dorsalfortsatzes rechts ein Herpes, im übrigen ohne Besonderheit.

Rechte Tonsille etwas vergrössert. Am Hals hinter dem Sternocleido mastoideus zahlreiche erbsen- bis bohnengrosse Drüsen.

Ueber der Lunge leichte Bronchitis.

Das Herz ist leicht nach links verbreitert.

Die Leber reicht 2 cm. unter den Rippenbogen, die Milz ist nicht palpabel.

Im Verlauf des April heilt der Herpes ab und es bleiben noch einige Schmerzen bestehen bis in den Mai hinein.

Am Herz tritt ein systolisches Geräusch auf.

Urin: ohne Eiweiss.

Temperatur immer normal.

Die Patientin fühlte sich dann wieder ganz wohl bis Frühjahr 1914, zu welcher Zeit der Husten wieder auftrat, ausserdem bekam sie Fieber und Nachtschweisse und fühlte sich sehr hinfällig. Die Symptome nahmen zu. Am 31. Dezember musste die Patientin die Klinik aufsuchen.

Status praesens am 31. Dezember 1914: Dämpfung, Bronchialatmen und klingelndes Rasseln auf der rechten Seite; links stark verbreitete Bronchitis. Die Herzdämpfung ist um einen Finger verbreitert, das systolische Geräusch ist nicht mehr zu hören. Die Leber überragt den Rippenbogen um drei Finger und ist palpabel. Die Milz ist nicht palpabel. Patientin ist stark abgemagert (42 kg.), Wangen hektisch gerötet.

Im Urin findet sich Eiweiss in Spuren, rote Blutkörperchen und granulierte Cylinder,

Die Symptome verschlimmern sich im Verlaufe der nächsten zwei Monate langsam. Die Temperatur ist am Morgen meist unter 37° und steigt abends gegen 38°. Alle 3—4 Wochen eine fieberhafte Periode von einigen Tagen mit Vermehrung des Hustens und Auswurfs. In diesem nie Tuberkelbazillen.

Im Urin tritt Ende Januar vorübergehend positive Diazoreaktion auf.

Die Blutuntersuchung am 10. März ergibt:

Haemoglobin nach Sahli	50/85 %
Weisse Blutkörperchen: nach Schätzung im mikroskopischen Präparat normale Gesamtzahl, jedenfalls nicht vermehrt.	
Polynucleäre	82 %
Lymphocyten	14,6 %
Mononucleäre	1 %
Eosinophile	1,6 %
Mastzellen	0,3 %

Im April trat noch eine Pleuritis rechts dazu.

Am 8. Mai: Blutdruck 170 cm. Wasser.

Milz und Leber palpabel.

Ende Mai erfolgt unter zunehmender Verschlimmerung aller Symptome der Exitus.

Klinische Diagnose: Bronchiectasien, Nephritis parenchymatosa, Intumescentia hepatis et lienis.

Patalogisch-anatomische Diagnose:

Acute lymphatische Leukämie.

Chronische Bronchopneumonie beider Lungen.

Diffuse Bronchiectasie besonders beider Unterlappen.

Bronchitis chronica, Pleuritis fibrino-fibrosa mit kleinem abgesacktem Pleuraempyem.

Chronisch substantielles Lungenemphysem.

Subacuter Milztumor. Braune Herzatrophie. Arteriosklerose. Myocarditis fibrosa. Punktförmige Blutung in der Nierenrinde. Atrophie der Nieren. Tuberkulose der Bronchial- und Cervicaldrüsen.

Makroskopisch ist das Wirbelmark rot, das Femurmark rot, etwas schmutzig.

Im Mediastinum anticum fand sich ein 2—3 cm. messendes Drüsenpaket von 1 cm. grossen grauroten und grauweissen, feuchten Lymph-

drüsen, in denen einige kleine, blassgraue, mässig transparente Knötchen erkennbar sind.

Die untern Cervicaldrüsen gross, bis 2—3 cm., feucht, grauweisslich, meist mit kleinen grauen, leicht getrübten Knötchen.

Bronchialdrüsen anthrakotisch, gross, mit einzelnen bis 3 mm. messenden, graugelben, grünen Herden.

Inguinaldrüsen gross, graugelblich, feucht.

Paraaortal reichlich 1—2—3 cm. messende, graugelbliche Drüsen.

Mikroskopischer Befund:

Die Leber zeigt in den Kapillaren reichlich Zellen, teils Lymphocyten, Leukocyten, teils grössere Zellen mit bläschenförmigem Kern und mässig reichlich Protoplasma. In den Glisson'schen Kapseln Ansammlung von Lymphocyten und Lymphoblasten. Die Milz zeigt sehr reichlich grosse Follikel. Die Nieren zeigen bandförmige Blutungen, in den Kapillaren ebenfalls mit Lymphocyten und Lymphoblasten infiltriert. Das Knochenmark zeigt reichlich Myelocyten, Lymphocyten und Normoblasten.

Fall 7.

R. H., 48 Jahre alt, Chemiker.

Eintritt: 6. April 1914. Gestorben: 12. April 1914.

Anamnese: Familienanamnese belanglos. Frühere Krankheit: Arsenvergiftung (?). Im Jahre 1911 Engigkeit bei Anstrengungen z. B. Bergsteigen und Skifahren. Anfangs 1912 bekam Patient Ischiasphänomene links. Druckpunkte beim Austritt des N. ischiadicus aus dem Foramen infrapyriforme, später bekam Patient heftige Schmerzen in der Kreuzgegend, welche nach einiger Zeit wieder zurücktraten; später aber nach einem Trauma wiederholten sich dieselben Beschwerden. Im Winter 1912 zeigte Patient schlechtes Aussehen und Müdigkeit. Im Frühjahr 1913 wurden plötzlich Arythmien des Pulses bemerkt, 32—36 im Min. Blutdruck normal. Befund an innern Organen negativ, doch wurde eine Herabsetzung des Hämoglobingehaltes auf 35 % gefunden; das Leiden wurde von mehreren Aerzten als nervös aufgefasst und man verordnete ihm eine Seereise. Nach derselben fühlte sich Patient wohl, aber im Herbst trat von neuem Müdigkeit, unregelmässiger Puls, Dyspnoe bei Anstrengungen und Herzklopfen auf. Hämoglobingehalt 70 %. Nach zweiwöchentlichem Gebrauch von Eisenphytin sei der Hämoglobingehalt angeblich auf 100 gestiegen, aber rasch wieder gefallen. Der Appetit war immer gut, keine Abmagerung.

Status praesens: (Prof. Stähelin). 17. Oktober 1913.

Etwas blasses Aussehen. Lebhafte Reflexe, leichter Tremor. Ueber dem Herzen systolisches Geräusch, am lautesten über der Pulmonalis, vereinzelte Extrasystolen. Puls 100, durch Muskelanstrengung stark beschleunigt. Leber percutorisch vergrössert. Herzmasse im Röntgenbild (Teleaufnahme) M. R. 4,0 M. L. 10,0.

Blutbefund:	Rote Blutkörperchen	4,5 Mill.
	Hämoglobin	80 %
	Leukocyten	3900
Blutbild:	Polynucleäre	51,3 %
	Lymphocyten	42 %
	Grosse Mononucleäre	0,3 %
	Uebergangsformen	4 %
	Eosinophile Zellen	2 %
	Mastzellen	0,3 %
	Vereinzelte Normoblasten.	

Da Patient mit Nitrobenzol und Anilin arbeitete, dachte man an eine chronische Intoxikation, da bekanntlich chronische Anilin- und Nitrobenzolvergiftungen Anämien und Herzaffektionen verursachen können. Patient wurde nach der Riviera geschickt, bekam wieder Arythmie und Herzklopfen; er reiste Mitte November ins Hochgebirge, dort wurden bei der Ankunft 75 % Hämaglobin und 3,2 Mill. rote Blutkörperchen festgestellt. Nach einer Liegekur von ein paar Wochen besserte sich der Zustand bedeutend; der Patient nahm 20 Pfund zu. Im Januar konnte er wieder nach Hause entlassen werden.

Ende Januar 1914 bekam Patient heftige Schmerzen an einem Oberschenkel, später in dem andern, auch in den Hüften, die mit Fieber begleitet wurden. Nach einer Liegekur wurden die Schmerzen etwas geringer.

Ende Februar 1914 traten auffallend starke Schmerzen in den Beinen und im Kreuz auf. Während eines Tages soll eine kleine Geschwulst sichtbar gewesen sein, die bei Wärmeapplikation verging.

Da man bei diesen Schmerzen an eine maligne Neubildung der Wirbelsäule mit Druck auf die Wurzeln dachte, wurde Patient am 17. März in die chirurgische Abteilung des Bürgerspitals verwiesen.

Aus der chirurgischen Krankengeschichte ist folgendes zu entnehmen:

Die Blutuntersuchung ergab 50 % Hämaglobin, 17,000 Leukocyten und 63 % Lymphocyten. Ausserordentlich starke Schmerzen auf der Lateralseite der Oberschenkel und Unterschenkel. Links über dem Sacrum findet sich eine teigige Anschwellung. Eine Punktion war negativ. Das Röntgenbild gibt keine Veränderung der Beckenknochen. Wassermann negativ. Die Lumbalpunktion ergibt eine geringe Vermehrung des Druckes, in der Lumbalflüssigkeit etwas Eiweiss. Schon nach Ablauf von 15 ccm. Spinalflüssigkeit setzen heftige Nacken- und Kopfschmerzen ein, die 4 Tage lang in gleicher Stärke andauern. Die Beine sind dagegen seit der Lumbalpunktion etwas beweglicher geworden. Häufig starke Schweissanfälle. Appetit gering. Zunge belegt. Temperatur zwischen 38 und 39°.

Urin: kein Eiweiss.

Da ein Druck eines Tumors auf Rückenmarkswurzeln angenommen wurde, wurde am 18. März in Lokalanästhesie eine Laminektomie des 3., 4. und 5. Lendenwirbels gemacht. Ausser einer Auflagerung der Dura fand sich nichts pathologisches. Die Dura selbst war ziemlich stark injiziert. Auch als Ursache für die früher festgestellte Schwellung über dem Sacrum lässt sich nichts feststellen.

Die mikroskopische Untersuchung des Durainfiltrates ergab: durch Lymphocyten und Leukocyten verursachte subacute Entzündung.

Eine Blutuntersuchung am 24. März zeigte:

Rote Blutkörperchen	2,7 Mill.
Hämoglobin	80/85
Weisse Blutkörperchen	25,900

Im Blutbild zahlreiche kleine und grosse Lymphocyten, Reizformen und Normoblasten.

Eine bakteriologische Untersuchung des Blutes ergab Staphylokokken.

Blutbefund: Am 2. April 1914:

Hämoglobin	34 %
Leukocyten	37,700

Blutbild:

Neutrophile polynucleäre Leukocyten	2,5 %
Lymphocyten	96,3 %
Mononucleäre Zellen	0,4 %
Uebergangsformen	0,3 %
Eosinophile Zellen	0,2 %
Mastzellen	0,2 %
Myelocyten	0,1 %

Vereinzelte Normoblasten.

Am 16. April wurde der Patient auf die medicin. Klinik verlegt.

Auszug aus dem Status: Schwach adipöser Patient mit sehr blasser Hautfarbe. Herz und Lungen ohne Besonderheit. Die Leberdämpfung reicht zwei Finger unter den Rippenbogen. Von der Milz ist nur der untere Pol eben zu fühlen. Der Patient klagt immer noch über Schmerzen in den Beinen und im Kopf, gelegentlich auch im übrigen Körper. Im Augenhintergrund sind wenige radiärgestellte Blutpunkte zu sehen.

Blutbefund: Am 7. April 1914:

Rote Blutkörperchen	1,500,000
Hämaglobin nach Sahli	21/85 = 25 % der Norm
Weisse Blutkörperchen	62,700.

Mikroskopisch:

Polunukleäre Leukocyten	1,4 %
Grosse Lymphocyten	94,9 %, zahlreiche Riederformen
Kleine Lymphocyten	3,5 %
Eosinophile	0,1 %.

Am 8. April traten Blutungen aus dem Zahnfleisch auf. Injektionen von defibriniertem Blut gaben keinen Erfolg.

Am 9. April: Am ganzen Körper petechiales Exanthem, starke Kraftabnahme.

Blutbefund: Am 11. April:

Rote Blutkörperchen	1,300,000
Hämoglobin nach Sahli	16/85 = 19 %
Leukocyten	66,100

Mikroskopisch:

Polynukleäre Leukocyten	2,8 %
Grosse Lymphocyten	83,8 %
Kleine Lymphocyten	13,1 %
Eosinophile	0,3 %

Keine kernhaltigen roten Blutkörperchen.

Die Temperatur schwankte zwischen 37 und 39,8°, der Puls zwischen 100 und 150.

Am 12. April 1914 plötzliches Auftreten von starker Atemnot, Exitus.

Pathologisch-anatomische Diagnose:

Lymphatische Leukämie, akuter Milztumor. Fettleber und Fettherz. Infiltrate in den Nieren. Schwellung der cervicalen, mediastinalen, mesenterialen, bronchialen, paraaortalen und inguinalen Drüsen. Dilatation des Herzens. Subpleurale und subendocardiale Blutungen. Lungenödem. Nekrotische Herde im Femur und Wirbelmark.

Mikroskopischer Befund:

In den Nieren entsprechend den makroskopisch sichtbaren grauen Herden, aber auch sonst in den Kapillaren sehr reichlich Lymphocyten, keine Myelocyten noch Lymphoblasten.

Im Knochenmark reichlich grosse Lymphocyten, wenig Myelocyten und spärliche kernhaltige rote Blutkörperchen.

Die Leber zeigt in den Kapillaren und stellenweise auch herdförmig reichliche Lymphocyten.

Die Lymphdrüsen zeigen verwischten Bau und sind mit Lymphocyten infiltriert.

Die Milz ist stark faul.

Makroskopisch: Femurmark im ganzen gelb. In der obern Diaphyse mehrere scharf begrenzte, dreieckige, 2—3 cm. Durchmesser haltende, trübe gelbe Herde.

Das Wirbelmark ist im ganzen schmutzig gelb bis graurot, mit zahlreichen ca. 2 cm. grossen gelben, scharf abgesetzten trüben Herden.

Alle diese drei Fälle sind bemerkenswert. Bei Fall 5 konnte man sich fragen, ob es sich um eine chronische Leukämie mit akuter Exazerbation gehandelt hat, da die Krankheit im ganzen drei Monate gedauert hat. Die ersten Erscheinungen bestanden in Zahnschmerzen und Magenbeschwerden, und erst zwei Monate nach Beginn der ersten Erscheinung stellte sich eine akute Erkrankung ein. Diese unterschied sich dann nicht von dem gewöhnlichen Bild der akuten Leukämie, sie bestand in Schmerzen und Anschwellung der Gelenke, Appetitlosigkeit, Fiebererscheinungen, Symptomen von Anaemie und schliesslich hoch-

gradigem Nasenbluten. Wir müssen annehmen, dass die Zahnschmerzen und Magenbeschwerden im Beginn der Erkrankung schon Zeichen der Leukämie waren; da aber das Blut damals nicht untersucht wurde, lässt sich nicht entscheiden, ob wirklich damals schon eine Lymphocytenvermehrung bestand. Aber auch wenn eine solche hätte konstatiert werden können, so wäre es möglich gewesen, eine solche als Prodromalstadium einer akuten Leukämie aufzufassen. Da aber die akute Leukämie prinzipiell von der chronischen nicht verschieden ist, sondern sich nur durch akuten Verlauf auszeichnet, so ist eine Unterscheidung zwischen einer chronischen Leukämie, die nach kurzer Zeit akut wird, und einer akuten Leukämie mit länger dauerndem Prodromalstadium überhaupt nicht möglich.

Noch interessanter sind die beiden letzten Fälle, und zwar weil bei ihnen eine genaue Beobachtung aus der Zeit vor dem Ausbruch der akuten Leukämie vorliegt.

In Fall 6 war die Patientin schon in den letzten vier Jahren ihres Lebens mehrmals auf der Klinik in Behandlung. 1911 bis 1912 litt sie an Erythema multiforme mit Episcleritis, und im Blut wurde eine starke Leukocytose (34,000) gefunden, im Frühjahr 1913 machte sie einen Herpes zoster durch. Ausserdem bestanden schon seit Jahren bronchitische Beschwerden; Husten und Auswurf führten sie Ende 1914 wieder in die Klinik, und hier verlief die Krankheit vollständig unter dem Bild einer Bronchiektasie mit Bronchopneunonie und Pleuritis. Die Sektion hat tatsächlich Bronchiektasien, chronische Bronchopneumonie und eine Pleuritis mit einem kleinen abgesackten Pleuraempyem ergeben. Erst die mikroskopische Untersuchung der Organe zeigte, dass eine akute lymphatische Leukämie vorlag. Wann die acute Leukämie begonnen hat, lässt sich nicht feststellen, jedenfalls erst nach dem 10. März, denn an diesem Tag war das Blut untersucht worden, und es ergab sich dabei eine geringe Zahl von Lymphocyten, nur 14,6%. Da das mikroskopische Präparat nicht den Eindruck einer Vermehrung der Leukocyten machte, wurde auf die Leuko-

cytenzählung verzichtet. Eine irgendwie nennenswerte Leukocytose kann nicht bestanden haben, da an der Basler Klinik bei jedem Verdacht auf Leukocytose, der sich aus der Betrachtung der gefärbten Präparate ergibt, die Leukocytenzählung vorgenommen wird, und bekanntlich lässt sich schon eine geringradige Leukocytose aus dem Färbepräparat ohne weiteres erkennen. Nach diesem Zeitpunkt folgte eine fieberlose Periode, und erst am 31. Mai begann die Temperatur wieder zu steigen, gleichzeitig mit der Ausbildung einer Pleuritis exsudativa. Am 3. April ergab die Probepunktion ein seröses Exsudat. Die Temperatur sank wieder und blieb vom 7. bis 15. April unter 37°; vom 16. April an wurde sie wieder höher, erreichte am 19. und 21. April 38°, wurde dann wieder normal und stieg im Verlauf des Mai nur fünf Mal über 37°, nie über 37,5°. Auch die andern Symptome zeigten nie eine plötzliche Verschlimmerung, die uns erlauben würde, den Eintritt der akuten Leukämie zu erkennen. Wenn die Blutuntersuchung am 10. März 1915 nicht vorgenommen worden wäre, so könnte man geneigt sein, das Erythema multiforme und den Herpes zoster, die in den vorhergehenden Jahren aufgetreten waren, als Aeusserung eines aleukaemischen Vorstadiums zu betrachten. Aber die Blutuntersuchung beweist, dass 2½ Monate vor dem Tode nicht einmal ein sublymphaemischer Zustand, sondern eine Lymphopenie bestanden hat.

Leider haben wir in diesem Fall nur die eine Blutzählung vom März, aber trotzdem ist der Fall interessant, weil er zeigt, wie eine akute Leukämie trotz genauer Beobachtung übersehen werden kann und dass die Blutuntersuchung zwei Monate vor dem Tod sogar eine Lymphopenie ergeben kann.

Ganz anders verhält sich Fall 7. Hier ging dem Auftreten der akuten Leukämie ein Stadium von Anämie voraus, das offenbar mindestens 2½ Jahre gedauert hat. Die Untersuchung der Leukocyten während dieses Stadiums ergab eine Verminderung auf 3,900 mit einer starken relativen Lymphocytose (42%). Grosse Lymphocyten oder Riederformen konnten nicht gefunden werden, sondern es waren

ausschliesslich kleine Lymphocyten vorhanden. 2½ Monate vor dem Tode traten plötzlich heftige Ischiassymptome auf, und wir müssen diese als Ausdruck der sich entwickelnden akuten Leukämie auffassen. Eine Blutuntersuchung wurde erst am 7. März vorgenommen, sie ergab 17,000 Leukocyten und 63% Lymphocyten. Von da an steigt die Leukocytenzahl rapid und beträgt am 24. März 26,000, am 2. April 38,000, am 7. April 63,000, am 11. April 66,000; die Vermehrung betrifft ausschliesslich die Lymphocyten, während die neutrophilen polymorphkernigen auf 900 Zellen pro cmm. sinken, um am Tage vor dem Tode auf 1850, also auch noch einen sehr geringen Wert, zu steigen.

Die Erklärung des anämischen Vorstadiums begegnet erheblichen Schwierigkeiten. Es konnte sich um ein anämisches Vorstadium der Leukämie handeln, wie es von Naunyn bei chronischer Leukämie gefunden worden ist. Lymphocytose würde sehr gut dazu stimmen, und wir hätten dann anzunehmen, dass eine pseudoleukämische Erkrankung bestand, die später akut exazerbiert ist und zum Bilde der akuten Leukämie geführt hat. Herz (S. 46) erklärt z. B. derartige Fälle als chronische Aleukämie, welche ebenso wie eine chronische Leukämie in ein akutes Stadium übertritt. Aber intra vitam konnten trotz genauem Suchen nie Drüsenschwellungen festgestellt werden, und bei der Sektion fanden sich keine Veränderungen, die auf früher schon vorhandenes chronisches Leiden des lymphatischen Apparates hinwiesen. Andererseits konnte man die Veränderung des Blutes, die dem Auftreten der akuten Leukämie vorausging, auf eine chronische Intoxikation zurückführen, da der Patient nachweislich mit Anilin, Nitrobenzol und andern Giften intensiv in Berührung kam. Die Krankheit war auch längere Zeit als Nitrobenzolvergiftung aufgefasst worden, allerdings nur deshalb, weil jede andere Erklärung fehlte. Aber bei den bisher beobachteten Nitrobenzolvergiftungen (s. Massini) findet sich zwar auch Lymphocytose erwähnt, daneben aber auch regelmässig das Auftreten von Myelocyten, die in unserm Falle völlig fehlten. Andererseits gehört dieses lymphocytotisch-anämische Vorstadium durchaus nicht zum

Krankheitsbild der akuten Leukämie, sodass sich die Möglichkeit einer Giftwirkung nicht bestreiten lässt. Wenn man einen Zusammenhang der Anämie mit der Gifteinwirkung annimmt, so liegt der Gedanke nahe, die Intoxikation könnte in ursächlicher Beziehung zu der akuten Leukämie stehen. Für einen ätiologischen Zusammenhang könnte auch die Analogie mit Lüdkes und Pappenheims Tierversuchen sprechen. Lüdke erhielt bei Affen und Hunden leukämische Blutbilder, wenn er jüngere Tiere durch Pyrochindosen anämisierte und in der Rekonvaleszenz Strepto- und Staphylokokken injizierte. Pappenheim erzeugte bei Hühnern, die er mit Blutgiften vorbehandelt hatte, durch Saponin leukämieähnliche Erkrankungen. „Ich glaube", sagt Herz, „dass in ähnlicher Weise auch beim Menschen durch Infektionen oder Intoxikationen die hämatopoetischen Organe erst vorbereitet werden, um auf irgend einen Reiz hin in intensive Wucherung zu geraten." Diese Annahme würde aber nur dann grössere Wahrscheinlichkeit gewinnen, wenn weitere derartige Fälle beobachtet würden.

Der Fall bietet aber auch in anderer Hinsicht Interesse. Die ersten Erscheinungen der akuten Leukämie bestanden in lebhaften ischias-ähnlichen Schmerzen, die zuerst nur intermittierend, später dauernd bestanden und so heftig waren, dass man trotz der Unsicherheit der Diagnose zur Operation schritt um einen etwa vorhandenen Rückenmarkstumor aufzusuchen. Neuralgien und Lähmungen peripherer Nerven sind bei akuter lymphatischer Leukämie wiederholt beschrieben, und einige Male ist es gelungen, als Ursache der Lähmungen Blutungen in die Nervensubstanz zu finden (Eichhorst, Schwabach). Ein derartiges Auftreten heftiger Schmerzen im Beginn ist aber eine ausserordentliche Seltenheit und wir haben in der Literatur keine solchen Fälle finden können. Unser Fall zeigt aber, dass bei neuralgischen Schmerzen unbestimmter Ursache auch an akute Leukämie gedacht werden muss.

Die Fälle von akuter Leukämie zeigen, wie schwierig die Diagnose dieser Krankheit ist. In Fall 5 wurde die Diagnose erst nach der Aufnahme in die Klinik, vier Tage

vor dem Tode gestellt, in Fall 6 wurde sie gar nicht gestellt, in Fall 7 erst nach längerer Zeit. Es zeigt sich hier, dass die grosse Mehrzahl der Aerzte an die Möglichkeit einer akuten lymphatischen Leukämie viel zu selten denkt, und dass man bei jeder unklaren fieberhaften Krankheit, auch wenn keine Lymphdrüsenschwellungen nachweisbar sind, das Blut untersuchen und bei negativem Befund die Blutuntersuchung wiederholen sollte. Wenn wir noch berücksichtigen, dass auch in mehreren unserer Fälle von chronischer Leukämie die Diagnose erst relativ spät gestellt wurde, so bestärkt das die Forderung, dass die Blutuntersuchung viel häufiger, als es jetzt noch geschieht, vorgenommen werden sollte.

Literaturverzeichnis.

1. Aschoff: Spezielle patholog. Anatomie.
2. Ebstein & Schwalbe: Handbuch der pract. Med. S. 832/833, Band I.
3. Encyclopädisches Jahrb. der gesamten Heilkunde, B. XIII, S. 375.
4. Grawitz: Klinische Pathologie des Blutes. 3. Auflage, Leukämie, S. 395.
5. Lüdke: Verhandlungen des deutschen Kongresses für innere Medizin, 27. Kongr., Wiesbaden 1910, S. 481.
6. Nägeli, Otto: Blutkrankheiten und Blutdiagnose. 2. Aufl.
7. Nothnagel: Spezielle Pathologie und Therapie: O. Nägeli, Leukämie und Pseudoleukämie 1913. S. 14.
8. Realencyclopädie der gesamten Heilkunde. 1904. S. 375.
9. Pappenheim: Verhandlungen des deutschen Kongresses für innere Medizin, 27. Kongr. Wiesbaden 1910. S. 493.
10. Penzoldt & Stinzring: Therapie innerer Krankheiten. 3. Aufl.
11. Schmidts Jahrbücher der gesamten Medizin. 1913. S. 317.
12. Zeitschrift für klin. Medizin. 1909. Band 67.
13. Folia Hämatologica.
14. Kaufmann: Spezielle pathologische Anatomie.
15. A. Herz: Die akute Leukämie. Leipzig 1911.
16. P. Morawitz: Blut und Blutkrankheiten. Handbuch der innern Medizin, herausgegeben v. L. Mohr und R. Staehelin. Band IV.
17. Eichhorst: Ueber Erkrankungen des Nervensystems im Verlaufe der Leukämie. Deutsches Arch. für klin. Mediz. Band 61. 1898. S. 515.

18. Eichhorst: Ueber akute Leukämie. Virch. Arch. Band 130. 1892. S. 367.
19. Naunyn: Demonstration von Blutpräparaten von einem Falle von Leukämie. Unterelsässisch. Arztverein. 24. Juli 1897.
20. Schwabach: Ueber Erkrankungen des Gehörorgans bei Leukämie. Zeitschr. f. Ohrenheilkunde. Band 31, 1897.